



MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA

JOURNAL OF HUNGARIAN
OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS

330. oldal CV



Iker vagy sem? A vanishing twin fenomén



Márton Virág dr.¹, Németh Gábor dr.², Keresztúri Attila dr.²

¹Kaáli Intézet, Szeged (Intézetvezető: Dr. Zádori János)

²Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Szeged (Intézetvezető: Prof. dr. Németh Gábor)

Az összefoglaló tanulmány célja a vanishing twin szindróma (VTS) kialakulásának okainak, a szindrómával kapcsolatos háttér-információknak az összefoglalása, a terhességi és perinatalis szövődeményeinek áttekintése, amelyek a klinikai gyakorlatban és a várandósgondozásban is szerepet játszanak.

Az egyik iker spontán vetélése és a terhesség egyes terhességeként folytatódása már az ultrahang-diagnosztika kezdete óta ismert jelenség. A vanishing twin szindróma valós gyakorisága alábecsült, mégsem tekinthető ritka jelenségnek. A meddőség gyakoriságának egyre növekvő terhe az infertilitás kezelését célzó in vitro fertilizációs (IVF), intracitoplazmatikus spermium injekciós (ICSI) eljárások számának jelentős növekedéséhez vezetett. IVF/ICSI-technikák használatával az ikerterhességek és ezzel együtt a vanishing twin terhességek száma is emelkedik. A VTS kialakulásának pontos okai ismeretlenek, bár az elhalt magzat szövettani feldolgozása során kromoszómális eltéréseket és a placentáció zavarait tudták igazolni. Előfordulási gyakorisága magasabbnak tűnik spontán terhességekben, ugyanakkor a felismert VTS aránya az IVF/ICSI-technikával fogant ikerterhességek között a nagyobb. Vanishing twin esetén a terhességgel összefüggő szövődemények előfordulási gyakorisága magasabb az egyes és a többes terhességekhez képest. Különösen igaz ez IVF/ICSI útján fogant, és az egyik magzat elhalásával végződött terhességek esetén.

A vanishing twin terhességek szülészeti kimenetel szempontjából nem sorolhatók egyértelműen sem az egyes, sem az ikerterhességek közé. Az SGA (small for gestational age) újszülöttek aránya magasabb az egyes terhességekhez képest és alacsonyabb, ha ikerterhességekkel hasonlítjuk össze. Az újszülöttek átlagos születési súlya kisebbnek bizonyul, mint az eredendően egyes terhességekben. A cerebrális parézis (cerebral palsy) prevalenciája is magasabb, mint a szinguláris terhességekben. A vanishing twin csoporton belül a spontán terhességek perinatalis kimenetele ugyanakkor kedvezőbb, mint az IVF/ICSI útján fogant VT terhességeké. A VTS túlélő magzatra gyakorolt hatásának tisztázásához további, prospektív vizsgálatok szükségesek.

Kulcsszavak: vanishing twin, IVF/ICSI, spontán fogantatás, perinatalis kimenetel, ikerterhesség

Twins or not? The vanishing twin phenomenon

The aim of the traditional review is to provide a broad overview of a vanishing twin syndrome, to describe the origin and the causes, to collect the background information about vanishing twins, and to encompass obstetric and perinatal outcomes that play a significant role in prenatal care and clinical practice. Spontaneous loss in twin gestation and survival of the co-twin has been recognized since the advent of sonography. Vanishing twin syndrome (VTS), defined by a spontaneous reduction of one of the twins, is not a rare entity, but the true frequency of the syndrome can be underdiagnosed. The increasing burden of infertility has led to an expanded rate of in vitro fertilization (IVF) and the use of intracytoplasmic sperm injection (ICSI). IVF/ICSI enhances twin implantation and, presumably, the incidence of vanishing twin (VT) pregnancies. The etiology of the VT phenomenon is still obscure; however, placental degeneration and chromosomal abnormality of the vanishing embryo have been confirmed pathologically. VTS could be rather frequent after spontaneous conception, whereas it can be diagnosed in a wide range of twin pregnancies resulting from IVF/ICSI. VT carries a higher risk of various pregnancy complications (gestational diabetes, placental abruption, vasa previa), particularly following the IVF/ICSI procedure. Some studies have reported that the obstetric outcome of the survivors of VT pregnancies is in between those of singletons and twins. The rate of SGA infants was higher in survivors than in singletons and lower

compared to twin pregnancies. The mean birth weight was lower in the VTS group compared with a singleton group. The prevalence of cerebral palsy in singleton survivors of a VTS was higher than in the singleton cohort. VT pregnancies had a worse perinatal outcome after IVF/ICSI compared with those of their spontaneously conceived counterparts. In conclusion, the adverse obstetric outcomes and perinatal complications in the survivors of the VTS result from pregnancy related complications, from the higher rate of low birth rate and SGA newborns, and from maternal age-related perinatal morbidity. For further consistency, prospective epidemiologic studies are necessary to investigate the effect of VTS on the remaining fetus.

Keywords: vanishing twin, IVF/ICSI, spontaneous conception, perinatal outcome, twin

Bevezetés

A meddőség egyre növekvő terhének ellensúlyozására az asszisztált reprodukciós technikákkal fogant (IVF/ICSI) terhességek száma is évről évre emelkedik. A világ számos országában még mindig a két embrió beültetése (double embryo transfer=DET) a legelfogadottabb, amely az ikerterhességek és a „vanishing twin” terhességek számának növekedésével is jár [1]. A vanishing twin szindróma (VTS) következtében kialakult egyes terhességek szülészeti és perinatalis jellemzőiket tekintve nem sorolhatók be egyértelműen sem az egyes, sem az ikerterhességek közé. Előfordulási gyakoriságuk ugyanakkor a vártól magasabb. Ha a VTS nem lenne más, mint egy első trimeszteri sporadikus spontán vetélés, akkor miért van mégis jelentősége a továbbviselt terhesség szempontjából?

A VTS felismerése a koraterhességi ultrahangvizsgálatok elterjedésével egyre egyszerűbb, és beigazolódott Stoeckel 1945-ben tett feltételezése, amely szerint az ikerfogantatás egyes vagy többes terhességgént is folytatódhat [2]. Szindrómaként Landy összefoglaló közleménye említi elsőként a jelenséget [3].

A vanishing twin szindróma diagnózisa

A VT diagnózisa ultrahangvizsgálatok rutinszerű alkalmazásával egyszerűnek tűnik, de ennek ellenére nehézségekbe is ütközhet. Felismerését nehezíti, hogy a 6. hét előtti ikerfogantatások esetén végbement szelektív spontán vetélés tünetmentes, és ultrahangvizsgálat ilyen korai terhességi korban ritkábban történik. A 6-12. hét között az eltűnő petezsák ugyanakkor egyéb ultrahang-képletekkel is összetéveszthető. Koraterhességi ultrahangvizsgálatok során felmerülő diagnosztikai nehézségekre jó példa az 1. ábrán látható felszívódóban lévő második petezsák, amely haematómára hasonlít (1. ábra). A VT folyamata, azaz az egyik iker elhalása az esetek 80%-ában a 8. terhességi hét előtt, 20%-ában a 9-11. terhességi hét között végbemegy [4]. A fenomén diagnózisa szempontjából a legelőnyösebb, ha a várandósság alatti első, terhességet megállapító ultrahangvizsgálat a 8. hét előtt történik meg.

A VTS definíciója sem egységes: egyes munkacsoportok szerint az első trimeszteri spontán szelektív embrióredukciót jelenti a másik iker túlélésével, míg mások szerint az egyik magzat második, illetve harmadik trimeszterben bekövetkezett méhen belüli elhalása is a VTS részeként kezelendő [5, 6].

A vanishing twin szindróma gyakorisága

Előfordulási gyakorisága széles határok között változik: kettes ikerterhességekben 36%, három vagy annál több petezsákkal indult terhességek esetén 50% [7]. Spontán fogant VTS felismerése a terhességet diagnosztizáló első ultrahangvizsgálat késése miatt gyakran elmarad, előfordulási gyakoriságára vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre [2, 8]. A meddőségi kezelések segítségével fogant terhességeket ugyanakkor fokozott odafigyelés kíséri, a koraterhességi ultrahangvizsgálatok korábban történnek, hamarabb felismerhetők az ikerterhességek. Így a szindrómával kapcsolatos ismereteink nagyrésze az ART útján fogant terhességek tanulmányozásából származik. A 2. ábrán egy IVF+ICSI kezelést követően kialakult ikerterhesség látható a 6. terhességi héten, ahol az első intakt petezsák mellett egy második, már üres petezsák figyelhető meg (2. ábra).

Az asszisztált reprodukciós technikák térhódításával a vanishing twin terhességek gyakorisága 10-39% közötti [7, 9-14], és az anyai életkor tendenciaszerű emelkedésével tovább növekszik [10]. Saját tanulmányainkban a VTS gyakorisága 18,2%-nak bizonyul. A spontán fogant vanishing twin terhességek előfordulási gyakoriságát magasabbnak találjuk, mint a meddőségi kezeléseket követően fogant VT-terhességek gyakoriságát (12,6%) [15]. Az asszisztált reprodukciós embrió-szelekciós technikák csökkentik az esélyt egy kóros morfológiájú embrió visszahelyezésének, redukál-



1. ábra. A vanishing twin szindróma felismerését nehezíti, hogy a 6. hét előtt végbement szelektív spontán vetélés tünetmentes, az eltűnő petezsák egyéb ultrahang-képletekhez hasonlíthat



2. ábra. Spontán fogant VT-terhességek felismerése, dokumentálása gyakran elmarad, az esetek 80%-ában a VT folyamata a 8. terhességi hét előtt bekövetkezik
CRL: crown-rump length, empty gs: empty gestational sack

va ezzel a vetélés kockázatát [23]. Ez magyarázhatja a VTS kialakulásának csökkenését a spontán, hasonló szelekciót nélkülöző terhességekhez képest [16]. Mansour az ICSI-technikával fogant ikerterhességek 9%-ában talált VTS-t [17].

Az anyai életkor növekedésével emelkedik az első trimeszteri vetélések száma, ez a VTS-re is igaz. A 40 év feletti korcsoportban a spontán és az IVF/ICSI-technikával fogant vanishing twin terhességek száma is növekszik [18, 19]. Az élveszülésekre vonatkoztatva a VTS a spontán fogant élveszülések 0,35%-át, a reprodukciós eljárásokkal fogant élveszülések 5-10%-át teszi ki [20].

Vanishing twin szindróma kialakulásának okai

Okai nem teljesen tisztázottak, de kialakulásában azok a faktorok játszanak szerepet, melyek a vetélések gyakoriságát is emelik. A sporadikus vetélések kb. 50%-ának hátterében fetoplacentáris kromoszómabeli eltérések állnak [21]. Nem önmagában, de az eltűnő iker szám- vagy szerkezetbeli kromoszóma eltérései is felelősek a VTS kialakulásáért [22, 23]. Ikerrek genetikai hátterét kutatva a 3-as kromoszómán kódolt PPAR-gamma receptor összefüggésbe hozható a dizigóta ikerrek kialakulásával, az embriók méhen belüli szelekciójával, illetve az egyik iker elhalásával is [24]. Továbbra is tisztázatlan az oka annak, hogy az ikerterhességek miképpen végződnek teljes vetéléssel vagy folytatódnak tovább a szelektív redukciót követően.

Az ART-tal fogant terhességek első trimeszteri vetélését elsősorban nem a technika módja, sokkal inkább a transzferrált embriók száma és a méhen belüli környezet befolyásolja. Egynél több embrió méhen belüli transzfere jobb utero-fetalis kapcsolatot feltételez, csökkentve a vetélés kockázatát. Ikerterhességben nagyobb placenta tömeg alakul ki, több humán chorio-gonadotrop hormon és progeszteron termelődik. Mindkét hormon csökkenti a vetélés valószínűségét,

ikerterhességben megnövekedett mennyiségük alacsonyabb vetelési kockázatot eredményezhet [25].

A VTS kialakulásának feltételezett méhen belüli oka lehet az ún. korai implantációs „tolongás” (crowding) folyamata [26]. A beágyazódott petezsákok közötti „crowding”, az egyik petezsák placenciájának zavarához és szelektív spontán vetéléshez vezet. Másik lehetséges mechanizmus szerint méhen belüli vérzés vagy haematoma kialakulása is okozhatja az egyik embrió elvesztését [16, 27, 28]. Felmerülhet méhen belüli fertőzések oki szerepe is, bár ebben az esetben nem szelektíven, hanem mindegyik embrió érne az ártalom [11].

Az anyai krónikus betegségek és a fokozott kockázatot jelentő terhességi kórképek, gesztációs diabetes mellitus (GDM), méhen belüli növekedési elmaradás (IUGR) is szerepet játszhatnak a VTS kialakulásában, elsősorban az IVF/ICSI után létrejött terhességekben [5, 29]. Spontán terhességek gyakoriságát befolyásoló anyai tényezők vizsgálatok a kórelőzményben szereplő terhességmegszakítás, második trimeszteri vetélés, mint klasszikus, vetéléssel összefüggő faktorok mutattak erős összefüggést a VTS kialakulásával [15].

A vanishing twin fenomén hatásai a terhességre

A szindróma gyakorlatilag tünetmentes. Az egyetlen tünet, amely előre jelezheti kialakulását az a koraterhességben észlelt hüvelyi vérzés, amelyet már Landy és Keith is leírt 1982-ben [3].

A korai embrionális fejlődéshez elengedhetetlen az uterus implantációra adott válaszkészsége, amely ikerfogantatás esetén fokozott. Ez az előny VTS esetén is csökkenti a vetélések számát [10, 33]. IVF/ICSI-vel fogant vanishing twin terhességek vetelési aránya kisebb (5%) mint az egyes (20%), vagy a valódi ikerterhességeké (11%) [17]. Korai spontán redukció a trophoblastok és a decidua közti interakció megzavarásával gátolja a kialakuló utero-placentáris szövet keringési funkcióját, és kóros placenciához vezet [16]. ART-tal fogant terhességekben VTS esetén emelkedik a preeclampsia, illetve trophoblast betegségek előfordulása az egyes terhességekben észlelt gyakorisághoz képest [10, 12, 13, 30, 31], bár ezt az összefüggést nagyobb esetszámú tanulmányok nem támasztották alá [11, 32].

A VTS jelensége éranasztomózisok, söntök kialakulását okozhatja, amely hasonló a monochorialis ikerterhességek iker-iker transzfúziójához [33]. Monochorialis ikerrek esetében a lépényi erek közötti és az iker-iker anasztomózisok a második és harmadik trimeszterben hemodinamikai instabilitást eredményeznek, amely méhen belüli elhaláshoz, cerebrális iszkémiás károsodásokhoz vezethetnek akár mindkét ikerben is. Ezek az anasztomózisok már a korai terhességi hetekben kialakulnak és működnek, bennük artériás visszaáramlás már a 12. héten kimutatható. Hasonló mechanizmus feltételezhető VTS esetén is [33]. Az elhalt magzat nekrozisa során citokinek és prosztaglandinok szabadulnak fel, amelyek gyulladásos válaszreakciót váltanak ki, így a túl-

1. táblázat. A vanishing twin terhességek anyai, szülészeti és perinatális jellemzőit vizsgáló legnagyobb esetszámú tanulmányok

Szerzők neve	Tanulmány típusa	Vizsgált vanishing twin terhességek száma (fogantatás módja)	Terhességek száma a kontrollcsoportokban	Tanulmányban vizsgált szülészeti és perinatális kimenetel
Pinborg és mtsai	kohorszvizsgálat	642 (IVF/ICSI)	5237 egyes, 3678 ikerterhesség	koraszülés, átlagos születési súly, neonatális neurológiai eltérések, neonatális mortalitás és morbiditás
Chasen és mtsai	kohorszvizsgálat	55 (IVF/ICSI)	168 egyes, 86 ikerterhesség	koraszülés, átl. születési súly, preeclampsia
Pradhan és mtsai	esetkontroll-tanulmány	63 (IVF/ICSI)	135 ikerterhesség	koraszülés, átl. születési súly, veleszületett fejlődési rendellenességek, idő előtti burok-repedés, placenta-rendellenességek
Almog és mtsai	esetkontroll-tanulmány	57 (IVF/ICSI)	171 egyes, 171 ikerterhesség	koraszülés, átl. születési súly, SGA
Shebl és mtsai	kohorszvizsgálat	46 (IVF/ICSI)	92 egyes terhesség	koraszülés, átl. szül. súly, perinatalis mortalitás
Mansour	kohorszvizsgálat	206 (ICSI)	1891 egyes, 674 iker, 58 spontán redukció utáni ikerterhesség	koraszülés, átl. születési súly, veleszületett fejlődési rendellenességek, idő előtti burok-repedés, placenta rendellenességek
LaSala és mtsai	kohorszvizsgálat	84 (IVF/ICSI)	602 egyes terhesség	terhességi kor, koraszülés, átl. születési súly
Timur	kohorszvizsgálat	51 (spontán és IVF/ICSI együtt vizsgálva)	425 egyes, 235 ikerterhesség	terhességi kor, koraszülés, átl. születési súly
Romanski és mtsai	kohorszvizsgálat	100 (IVF/ICSI)	798 egyes, 291 ikerterhesség	terhességi kor, koraszülés, átl. születési súly
Márton és mtsai	kohorszvizsgálat	228 (spontán) és 78 (IVF/ICSI) külön vizsgálva	425 egyes, 235 ikerterhesség	GDM, IUGR, preeclampsia, placenta-rendellenességek, terhességi kor, koraszülés, átl. születési súly
Evron és mtsai	kohorszvizsgálat	278 (spontán és IVF/ICSI együtt vizsgálva)	252994 egyes, 1801 ikerterhesség	GDM, IUGR, születési súly, koraszülés, perinatális morbiditás és mortalitás

GDM: gestatio diabetes mellitus

IUGR: intrauterin growth restriction

2. táblázat. A vanishing twin terhességek leggyakrabban vizsgált jellemzői a kontrollcsoportokhoz viszonyítva		
Vizsgált szülészeti és perinatális komplikációk	IVF/ICSI-vel fogant vanishing twin (VT) terhességek jellemzői a vizsgált komplikációk tekintetében egyes és ikerterhességekhez viszonyítva	Spontán fogant vanishing twin (VT) terhességek jellemzői a vizsgált komplikációk tekintetében egyes és ikerterhességekhez viszonyítva
Idő előtti burokrepedés előfordulási gyakorisága	vanishing twin terhességekben: gyakoribb, mint egyes terhességekben [5] gyakoribb, mint ikerterhességekben [5] nincs különbség a VT-csoport és az ikerterhességek között [35]	vanishing twin terhességekben: gyakoribb, mint egyes terhességekben [5] gyakoribb, mint ikerterhességekben [5]
Gestatio diabetes mellitus előfordulási gyakorisága	vanishing twin terhességekben: nagyobb, mint egyes terhességekben [5, 15] nagyobb, mint ikerterhességekben [5]	vanishing twin terhességekben: nagyobb, mint egyes terhességekben [5, 15]
Koraszülés előfordulási gyakorisága 37-32. terhességi hét között	vanishing twin terhességekben: nagyobb, mint egyes terhességekben [5, 10, 11, 13, 20, 40, 41,] nem emelkedett az egyes terhességekhez képest [11, 35] nagyobb, mint ikerterhességekben [40] kisebb, mint ikerterhességben [13, 35] nem emelkedett az ikerterhességhez képest [12, 28, 35]	vanishing twin terhességekben: nem emelkedett sem az egyes sem az ikerterhességhez képest [15]
Koraszülés előfordulási gyakorisága 32. terhességi hét előtt	vanishing twin terhességekben: nagyobb, mint egyes terhességekben [5, 10, 12, 13, 20] nagyobb, mint ikerterhességekben [35] gyakoriságában nincs különbség a VT csoport és az egyes terhesség között [11, 15]	vanishing twin terhességekben: nagyobb, mint egyes terhességekben [5, 15]
Alacsony születési súllyal (2500 g alatt) született újszülöttek előfordulási gyakorisága	vanishing twin terhességekben: nagyobb, mint egyes terhességekben [13, 15] kisebb, mint ikerterhességekben [12, 13]	vanishing twin terhességekben: nagyobb, mint egyes terhességekben [15]
Igen alacsony születési súllyal (1500 g alatt) született újszülöttek aránya	vanishing twin terhességekben: nagyobb, mint egyes terhességekben [10, 12, 20] nincs különbség a VT csoport és az egyes terhességek között [10] nagyobb az egyes és az ikerterhességekhez képest is [5, 40]	vanishing twin terhességekben: nem fordult elő a vizsgált vanishing twin csoportban [15] nagyobb az egyes és az ikerterhességekhez képest is [5, 40]
Cerebrális parézis (CP) előfordulási gyakorisága újszülöttekben	nincs különbség a VT-csoport, az egyes és az ikerterhességek között [15] nincs különbség a VT-csoport és az ikerterhességek között [35]	CP gyakoriságát nem vizsgálták spontán VT terhességekben
Fiú/leány újszülöttek aránya	fiúk aránya gyakoribb a VT-csoportban [12, 15] nincs különbség a VT-csoport, az egyes és az ikerterhességek között a nemek arányában [40]	fiúk aránya gyakoribb a VT-csoportban [5, 12] nincs különbség a VT csoport, az egyes és az ikerterhességek között a nemek arányában [40]
Veleszületett fejlődési rendellenességek gyakorisága	vanishing twin terhességekben: nincs különbség az egyes és ikerterhességekhez képest [10, 20]	spontán VT-csoportban nem fordult elő [15]

elő magzat retardációjához vezethetnek, valamint az uterus izomfalának idő előtti kontrakcióját okozva koraszülést indukálhatnak. Minél nagyobb terhességi korban következik be az elhalás, annál nagyobb a nekrotikus szövet, a felszabaduló gyulladásos faktorok mennyisége, és a kiváltott gyulladásos válaszreakció is [22].

Vanishing twin terhességek szülészeti és perinatalis kimenetele

Az eltűnő magzat közvetlen hatása a túlélő magzatra (söntök), az egynél több embrió-placentáris egység jelenléte (crowding), a szelektív elhalás időpontja (8. hét utáni elhalás) mind befolyásolja a VTS-sel szövődött terhességek kimenetelét [11].

A spontán fogant VT-terhességek szülészeti és perinatalis kimenetele eltér az asszisztált reprodukciós technikákkal fogant VT-terhességektől [15]. Saját retrospektív kohorsz tanulmányunkban 228 spontán fogant és 78 IVF/ICSI útján fogant vanishing twin terhesség jellemzőit hasonlítottuk össze. A spontán VTS előfordulási gyakorisága magasabb, perinatalis kimenetelük pedig kedvezőbb az ART útján fogant vanishing twin terhességekhez képest [15]. ICSI alkalmazása önmagában befolyásolja a vanishing twin terhességek kimenetelét. Emeli a kromoszóma aneuploidia és a veleszületett fejlődési rendellenességek kockázatát, valamint ismert a zigóta osztódására és az embrionális fejlődésre kifejtett hatása is [8].

Számos retrospektív tanulmány vizsgálja a vanishing twin terhességek anyai, szülészeti és perinatalis jellemzőit, de a következtetések nem minden esetben erősítik egymást. A legnagyobb esetszámú tanulmányokat az 1. táblázatban foglaltuk össze. A 2. táblázatban az IVF/ICSI útján és a spontán fogant vanishing twin terhességek leggyakrabban vizsgált jellemzői és azok változásai szerepelnek a tanulmányok kontrollcsoportjaihoz képest. Az adott komplikációkra vonatkozóan számos ellentmondó eredmény született, elemzésüket megnehezíti, hogy csak ritkán szerepelnek kontrollcsoportként együtt az iker és egyes terhességek. A spontán terhességekkel ugyanakkor csak két nagyobb esetszámú tanulmány foglalkozik.

Idő előtti burokrepedés, placenta praevia, abruptio placentae előfordulási gyakorisága szignifikánsan magasabbnak bizonyul szelektív redukciót követően, mint az eredendően szinguláris vagy ikerterhességekben a teherbeesés módjától függetlenül is [5, 10, 35].

Az ART-tal fogant vanishing twin csoporton belül a GDM gyakoribb, mint az egyes terhességekben [5, 15]. A GDM által indukált teratogén ágensek spontán embrióredukcióhoz vezethetnek, így a cukoranyagcsere zavara önmagában is a VT-jelenség kialakulásához vezethet [36]. A GDM és a vanishing twin fenomén kapcsolatában közös jellemző a relatív uteroplacentáris insuficiencia, amelynek hátterében VTS esetén a feltételezett „crowding” mechanizmus áll.

A terhesség kimenetele szempontjából sem egységes az álláspont a vizsgált csoport és a kontrollcsoportok között a

koraszülés, SGA-újszülöttek arányának tekintetében (SGA: a terhességi kornak megfelelő születési súly a 10 percentilis alá esik).

A koraszülések (különösen a 34. terhességi kor előtti) száma a vizsgált csoportban szignifikánsan magasabb az egyes terhességekkel összehasonlítva [4, 9, 10, 13, 15, 30, 37, 38]. Saját tanulmányunkban a VTS nem emeli a koraszülés rizikóját, hasonlóan más munkacsoport eredményéhez [15, 28], de ellenkező kutatási eredményekről is jelentek meg közlemények [10, 13].

Az átlagos születési súly szignifikánsan kisebbnek bizonyul [22], valamint az igen kis súlyú (1500 g alatti) koraszülöttek aránya is magasabb VTS esetén, mint egyes terhességekben [10, 12, 30, 31, 39]. Az alacsony születési súllyal született újszülöttek aránya mind a spontán, mind az IVF/ICSI útján fogant vanishing twin csoportban többszöröse az egyes terhességekből származó újszülöttek arányának [15].

A vanishing twin fenoméntól függetlenül elmondható, hogy ikrek esetében magasabb a szülészeti és perinatalis szövődmények kockázata az egyes terhességekhez képest. A szövődmények a chorionicitástól, a teherbeesés módjától függően is változnak [27].

Érdekes, hogy hiába folytatódik a VTS egyes terhességként, a perinatalis kimenetel tekintetében hasonló az ikerterhességekhez [12, 15, 28], bár ennek ellentmondó közlemények is megjelentek [13, 40].

A továbbviselt terhességek újszülöttjeinek átlagos születési súlya ugyanakkor az ikerterhességek és az egyes terhességekből származó újszülöttek átlagos születési súlya közé esik. Ez megerősíti azt a feltételezést, amely szerint a születés idejének időzítése már az embriók beágyazódásánál determinált, független az reprodukciós eljárás módjától (IVF vagy ICSI), és csak kevésbé befolyásolja a születési súly [11, 12]. A redukció hátterében feltételezhetően nem az embrió minősége, hanem az uterinalis környezet és az utero-fetális interakció áll a spontán VTS kialakulásáért túlnyomórészt felelős embrionális minőséggel szemben [7, 11].

Az SGA újszülöttek aránya szignifikánsan magasabb az egyes terhességekhez képest és alacsonyabb, ha ikerterhességekkel hasonlítjuk össze [13, 15, 16, 40]. A vizsgált csoportokban az SGA egyetlen független kofaktora maga a VT-fenomén. Az összefüggés annál erősebb, minél későbbi terhességi korban alakul ki a „vanishing twin” [31, 32]. Maga a VTS független rizikófaktor a kedvezőtlen perinatalis kimenetelben. Az eltűnő iker növekedéssel elmaradást okoz a túlélő magzatra, különösen IVF/ICSI-vel fogant terhességek esetén [9, 10, 29–32, 41]. IVF/ICSI-terhességek kedvezőtlen kimenetelének hátterében továbbá maga az infertilitás és az ehhez vezető tényezők állnak [15, 29].

A VT folyamata a terhesség 8. hete után lényegesen kedvezőtlenebb kimenetellel jár a túlélő magzatra nézve [9, 42], hiszen nagyobb a nekrotizálódó fetoplacentáris szövet mennyisége, jelentősebb a kiváltott gyulladásos reakció is [17, 22]. Az a terhességi kor, amelyet elérve a VT-fenomén biztosan következménnyel jár a túlélő magzatra, még nem

ismert. A 8. terhességi hét előtti szelektív vetélés nem okoz idegrendszeri károsodást a túlélő ikerben, de 8. terhességi hét után a túlélő magzatot szignifikánsan több idegrendszeri károsodás terheli [10].

A cerebrális parézis (CP) fontos markere az agyi károsodásoknak. Az ikerterhességeket magasabb CP előfordulási gyakoriság, és magasabb perinatalis mortalitási ráta jellemzi az egyes terhességekhez képest. A CP prevalenciája kétszeres emelkedést mutat VTS esetén az ikerterhességekhez viszonyítva [10]. A veszülötett fejlődési rendellenességek incidenciája és a perinatalis mortalitás nem emelkedik az eredendően egyes terhességekhez képest [10, 20, 38]. Az anyai kórtörténet és a vanishing twin újszülöttek perinatalis kimenetele között nincs szignifikáns összefüggés abban a norvég összehasonlító tanulmányban, amely ugyanazon anya, különböző terhességeit vizsgálva hasonlítja össze a testvéreket [43].

A VT-fenomén a méhen belüli környezet megváltozásának lehet a markere. Következmenyei hosszú távon is nyomomonkövethetők lehetnek, kialakulhatnak idegrendszeri fejlődési rendellenességek, anyagcserezavarok, késői kardiovaszkuláris megbetegedések, krónikus asztma vagy allergiák is [30, 32].

Ikerterhességek spontán redukciója történhet nemcsak kettős, hanem hármas vagy négyes ikerterhességek esetén is. A vanishing twin jelenség ikerterhességek 35%-ában történik, ez az arány hármas terhesség esetén 59,3%, négyes terhesség esetén 47-65% között van [1, 2]. A születési súly kisebb VT-ikerterhességekben, de az eltűnt harmadik magzat nem emeli szignifikánsan sem az alacsony születési súllyal született újszülöttek arányát, sem a SGA kockázatát. Ennek hátterében az állhat, hogy az alacsony születési súly tekintetében az egyik magzat elhalása kisebb kockázatot jelent, mint amit magában az ikerterhesség képvisel [28]. A VTS hármas ikerterhességekben történő előfordulása emeli az élveszületések arányát, csökkenti a vetélések és a koraszülések kockázatát az eredendően kettős ikerterhességekhez képest [27, 28, 44].

Első trimeszteri biokémiai és nem invazív prenatális tesztek (NIPT) alkalmazása vanishing twin szindróma esetén

Megoszlanak a vélemények a vanishing twin terhességekben használandó biokémia tesztekkel kapcsolatban. A VTS jelenléte összefüggésbe hozható a biokémiai markerek emelkedésével: magasabb PAPP-A (terhességi plazmaprotein-A), AFP (alfa-fetoprotein) és Inhibin-A értékek detektálhatóak igazolt VT-szindrómával szövődött terhességekben [45, 46]. A biokémiai markerek szintjében történő változás gyakorlati jelentőségét adja, hogy a 21-es triszómia detekciós rátája így 85%-ról 75%-ra csökken [47]. VTS-sel diagnosztizált terhességek esetén – különösen a késői VT-esetekben – a rizikóbecslés hangsúlyosa az anyai életkorra és az NT-szűrésre helyeződik át [48].

A nem invazív prenatális tesztek alkalmazásával kapcsolatban fontos megjegyezni, hogy vanishing twin szindró-

ma esetén az elhalt magzat szabad DNS-frakciói még hosszabb ideig kimutathatóak maradnak, így a fel nem ismert fenomén hátrányosan befolyásolhatja a NIPT kimenetelét [49]. Egy fel nem ismert VTS elfedheti az igazi magzati DNS-frakciókat, különösen azonos nemű ikrek esetén fals negatív vagy fals pozitív NIPT eredményekhez vezetve ezzel [50]. További fals eredményekhez vezethet a magzat nemének meghatározásakor az eltűnt magzat nemi kromoszómáinak perzisztálása is [51, 52]. Megoldást jelenthet az SNP (single nucleotid polymorphism, egy pontos nukleotid mutáció) szekvenáláson alapuló NIPT-módszer, amellyel a fals pozitív eredmények száma szignifikánsan csökkenthető fel nem ismert ikerterhességek, vanishing twin terhességek vagy hármas ikerterhességek esetén is [53].

Megbeszélés

A vanishing twin szindróma pontos etiológiája ismeretlen. Az asszisztált reprodukciós eljárások elterjedésével az ikerterhességek, ezáltal a VTS gyakorisága is egyre növekszik. Első trimeszteri ikerterhességek esetén jelentkező hüvelyi vérzés az egyetlen jel, amely utalhat a szindrómára. Felismerésének egyetlen lehetősége a megfelelő időben elvégzett ultrahangvizsgálat.

A VTS hatással van a túlélő magzatra, az uteroplacentáris keringésre, a fetoplacentáris nexusra [12]. Nagy szerepe van az elhalás időpontjának (8. terhességi hét előtt vagy után) a kedvezőtlen szülészeti kimenetel valószínűségének emelkedésében [37]. Az infertilitás és a meddőségi kezelések önmagukban rizikótényezőt jelentenek a vanishing twin terhesség kimenetele szempontjából, ugyanakkor a kedvezőtlen perinatalis és szülészeti jellemzői a terhességi szövődeményekből (preeclampsia, GDM), az alacsonyabb születési súlyból, a koraszülésből, az SGA-újszülöttek magasabb arányából és az anyai életkor emelkedésével növekedő perinatalis morbiditásból adódnak [11, 12, 32].

A vanishing twin terhességeket egyértelműen nem lehet sem az egyes, sem az ikerterhességek közé sorolni, de magas számuk miatt felismerésük, szülészeti és perinatalis komplikációkra való felkészülés klinikai jelentőségű lenne. A várandós tájékoztatása részünkről ne csak a várható kedvezőtlen következmények felsorolásából álljon, hiszen a leendő édesanya számára is megnyugtató annak ismerete, hogy a koraterhességben felismert vanishing twin terhességek 93%-a végződik élveszüléssel, míg az egyetlen petezsákkal indul terhességek esetén ez az arány mindössze 75%. [32, 54].

A szindrómával kapcsolatos ellentmondó eredmények és a spontán fogant vanishing twin terhességekkel kapcsolatos ismereteink hiánya nagy esetszámú, prospektív kutatásokat indokolna, egy rendszerezett szakirodalmi áttekintés vagy metaanalízis ugyanakkor összegezhetné eddigi klinikai ismereteinket. Terveink között szerepel a spontán szelektív redukciók és az ikerterhességek arteficiális redukciójának összehasonlítása, amely új megvilágításba helyezné a két folyamat eltérő mechanizmusait.

A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

IRODALOM

1. Ishihara O, Adamson GD, Dyer S, de Mouzon J, Nygren KG, Sullivan EA, et al. International committee for monitoring assisted reproductive technologies: world report on assisted reproductive technologies, 2007. *Fertil Steril* 2015; 103: 402–413.e11.
2. Landy HJ, Keith LG. The vanishing twin: a review. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 177–83.
3. Landy HJ, Keith L, Keith D. The vanishing twin. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1982; 31: 179–94.
4. Rodríguez-González M, Serra V, García-Velasco JA, Pellicer A, Remohí J. The “vanishing embryo” phenomenon in an oocyte donation programme. *Hum Reprod* 2002; 17: 798–802.
5. Evron E, Sheiner E, Friger M, Sergienko R, Harlev A. Vanishing twin syndrome: is it associated with adverse perinatal outcome? *Fertil Steril* 2015; 103: 1209–14.
6. La Sala GB, Nucera G, Gallinelli A, Nicoli A, Villani MT, Blickstein I. Spontaneous embryonic loss following in vitro fertilization: incidence and effect on outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 741–6.
7. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Storment JM, Rye PH, et al. Spontaneous reduction of multiple pregnancy: incidence and effect on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 77–83.
8. Sampson A, de Crespigny LC. Vanishing twins: the frequency of spontaneous fetal reduction of a twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 107–9.
9. Pinborg A, Lidegaard O, Andersen AN. The vanishing twin: a major determinant of infant outcome in IVF singleton births. *Br J Hosp Med (Lond)* 2006; 67: 417–20.
10. Pinborg A, Lidegaard O, la Cour Freiesleben N, Andersen AN. Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod* 2005; 20: 2821–9.
11. La Sala GB, Villani MT, Nicoli A, Gallinelli A, Nucera G, Blickstein I. Effect of the mode of assisted reproductive technology conception on obstetric outcomes for survivors of the vanishing twin syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86: 247–9.
12. Almog B, Levin I, Wagman I, Kapustiansky R, Lessing JB, Amit A, et al. Adverse obstetric outcome for the vanishing twin syndrome. *Reprod Biomed Online* 2010; 20: 256–60.
13. Chasen ST, Luo G, Perni SC, Kalish RB. Are in vitro fertilization pregnancies with early spontaneous reduction high risk? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 814–7.
14. Tummers P, De Sutter P, Dhont M. Risk of spontaneous abortion in singleton and twin pregnancies after IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2003; 18: 1720–3.
15. Márton V, Zádori J, Kozinszky Z, Keresztúri A. Prevalences and pregnancy outcome of vanishing twin pregnancies achieved by in vitro fertilization versus natural conception. *Fertil Steril* 2016; 106: 1399–406.
16. Jauniaux E, Van Oppenraaij RHF, Burton GJ. Obstetric outcome after early placental complications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22: 452–7.
17. Mansour R, Serour G, Aboulghar M, Kamal O, Al-Inany H. The impact of vanishing fetuses on the outcome of ICSI pregnancies. *Fertil Steril* 2010; 94: 2430–2.
18. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomäki K, Söderström-Anttila V, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 87–104.
19. Jones HW. Multiple births: how are we doing? *Fertil Steril* 2003; 79: 17–21.
20. Shebl O, Ebner T, Sommergruber M, Sir A, Tews G. Risk in twin pregnancies after the use of assisted reproductive techniques. *J Reprod Med* 2008; 53: 798–802.
21. Greenwold N, Jauniaux E. Collection of villous tissue under ultrasound guidance to improve the cytogenetic study of early pregnancy failure. *Hum Reprod* 2002; 17: 452–6.
22. Sun L, Jiang LX, Chen HZ. Obstetric outcome of vanishing twins syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295: 559–67.
23. Patrizio P, Bianchi V, Lalioti MD, Gerasimova T, Sakka D. High rate of biological loss in assisted reproduction: it is in the seed, not in the soil. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 92–5.
24. Fournier T, Guibourdenche J, Handschuh K, Tsatsaris V, Rauwel B, Davrinche C, et al. PPARγ and human trophoblast differentiation. *J Reprod Immunol* 2011; 90: 41–9.
25. La Sala GB, Nucera G, Gallinelli A, Nicoli A, Villani MT, Blickstein I. Lower embryonic loss rates among twin gestations following assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet* 2005; 22: 181–4.
26. Depp R, Macones GA, Rosenn MF, Turzo E, Wapner RJ, Weinblatt VJ. Multifetal pregnancy reduction: evaluation of fetal growth in the remaining twins. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1233–8; discussion 1238–1240.
27. Jauniaux E, Ben-Ami I, Maymon R. Do assisted-reproduction twin pregnancies require additional antenatal care? *Reprod Biomed Online* 2013; 26: 107–19.
28. Barton SE, Missmer SA, Hornstein MD. Twin pregnancies with a “vanished” embryo: a higher risk multiple gestation group? *Hum Reprod* 2011; 26: 2750–3.
29. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002; 346: 731–7.
30. Sazonova A, Källen K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm UB, Bergh C. Factors affecting obstetric outcome of singletons born after IVF. *Hum Reprod* 2011; 26: 2878–86.
31. Shebl O, Ebner T, Sommergruber M, Sir A, Tews G. Birth weight is lower for survivors of the vanishing twin syndrome: a case-control study. *Fertil Steril* 2008; 90: 310–4.
32. Pinborg A, Lidegaard O, Freiesleben N la C, Andersen AN. Vanishing twins: a predictor of small-for-gestational age in IVF singletons. *Hum Reprod* 2007; 22: 2707–14.
33. Kamitomo M, Kouno S, Ibuka K, Oku S, Sueyoshi K, Maeda T, et al. First-trimester findings associated with twin reversed arterial perfusion sequence. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19: 187–90.
34. Pinborg A, Lidegaard O, la Cour Freiesleben N, Andersen AN. Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod* 2005; 20: 2821–9.
35. Pradhan S, Kamath MS, Selliah HY, Thomas S, Chandy A, Aleyamma TK. Comparison of perinatal outcomes of vanishing twin and twin pregnancies conceived following assisted reproductive technology: A retrospective analysis. *Middle East Fertility Society Journal* 2016; 21: 253–8.
36. Loeken MR. Advances in understanding the molecular causes of diabetes-induced birth defects. *J Soc Gynecol Investig* 2006; 13: 2–10.
37. Zhou L, Gao X, Wu Y, Zhang Z. Analysis of pregnancy outcomes for survivors of the vanishing twin syndrome after in vitro fertilization and embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 203: 35–9.
38. van Oppenraaij RHF, Jauniaux E, Christiansen OB, Horcajadas JA, Farquharson RG, Exalto N, et al. Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 409–21.
39. Petrini AC, Pereira N, Lekovich JP, Elias RT, Spandorfer SD. Early spontaneous multiple fetal pregnancy reduction is associated with adverse perinatal outcomes in in vitro fertilization cycles. *Womens Health (Lond)* 2016; 12: 420–6.
40. Timur H, Aksoy RT, Tokmak A, Timur B, Coskun B, Uygur D, et al. Maternal and perinatal outcomes of dichorionic diamniotic twin pregnancies diagnosed with vanishing twin syndrome: a retrospective analysis from a single clinical center. *Ginek Pol* 2018; 89: 30–4.
41. Luke B, Brown MB, Grainger DA, Stern JE, Klein N, Cedars MI, et al. The effect of early fetal losses on singleton assisted-conception pregnancy outcomes. *Fertil Steril* 2009; 91: 2578–85.
42. Zhou L, Gao X, Wu Y, Zhang Z. Analysis of pregnancy outcomes for survivors of the vanishing twin syndrome after in vitro fertilization and embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 203: 35–9.
43. Magnus MC, Ghaderi S, Morken N-H, Magnus P, Bente Romundstad L, Skjærven R, et al. Vanishing twin syndrome among ART singletons and pregnancy outcomes. *Hum Reprod* 2017; 32: 2298–304.
44. Skiadas CC, Missmer SA, Benson CB, Acker D, Racowsky C. Impact of selective reduction of the monochorionic pair in in vitro fertilization triplet pregnancies on gestational length. *Fertil Steril* 2010; 94: 2930–1.
45. Huang T, Boucher K, Aul R, Rashid S, Meschino WS. First and second trimester maternal serum markers in pregnancies with a vanishing twin. *Prenat Diagn* 2015; 35: 90–6.
46. Chasen ST, Perni SC, Predanic M, Kalish RB, Chervenak FA. Does a “vanishing twin” affect first-trimester biochemistry in Down syndrome risk assessment? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 236–9.
47. Spencer K, Staboulidou I, Nicolaides KH. First trimester aneuploidy screening in the presence of a vanishing twin: implications for maternal serum markers. *Prenat Diagn* 2010; 30: 235–40.
48. Gjerris AC, Tabor A, Loft A, Christiansen M, Pinborg A. First trimester prenatal screening among women pregnant after IVF/ICSI. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 350–9.
49. Futch T, Spinoso J, Bhatt S, de Feo E, Rava RP, Sehnert AJ. Initial clinical laboratory experience in noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy from maternal plasma DNA samples. *Prenat Diagn* 2013; 33: 569–74.
50. Mantzaris D, Cram DS. Potential of syncytiotrophoblasts isolated from the cervical mucus for early non-invasive prenatal diagnosis: evidence of a vanishing twin. *Clin Chim Acta* 2015; 438: 309–15.
51. Masala M, Saba L, Zoppi MA, Puddu R, Picciau A, Capponi V, et al. Pitfalls in noninvasive fetal RhD and sex determination due to a vanishing twin. *Prenat Diagn* 2015; 35: 506–8.
52. Vlková B, Hodosy J. Vanishing twin as a potential source of bias in non-invasive fetal sex determination: a case report. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 1128–31.
53. Parmar S, Stosic MS, Curnow KJ, Hall MP, Ryan A, Kirkizlar E, et al. SNP-based non-invasive prenatal testing identifies vanishing-twin pregnancies n.d.: 1.
54. Pharoah POD, Glinianaia SV, Rankin J. Congenital anomalies in multiple births after early loss of a conceptus. *Hum Reprod* 2009; 24: 726–31.